

# Proteòmica i patogènia del virus de l'èbola

Alberto López Vivas. Grau de Bioquímica. Universitat Autònoma de Barcelona

## Introducció

El virus de l'èbola és una virus sRNA negatiu de la família *Filoviridae*. La infecció pel virus produeix una febre hemorràgica amb una mortalitat que pot arribar al 90%. Al entrar a l'hoste infecta les cèl·lules dendrítiques, els macròfags i els monòcits, provocant l'alliberació de citoquines a gran concentració i produint dany tissular i una gran pèrdua de sang.

## Proteòmica

**Np:** És la proteïna que forma la càpside.  
**L:** RNA polimerasa depenent de RNA.  
**GP:** Glicoproteïna de membrana. Promou l'entrada del virus a la cèl·lula i produeix el seu escapament vesicular.  
**VP24:** Proteïna de membrana que participa en l'ensamblatge i gemmació del virus.  
**VP30:** És l'iniciador de la transcripció.  
**VP35:** És un cofactor de la polimerasa que actua durant la transcripció i la traducció.  
**VP40:** Proteïna de la matriu. Participa en l'ensamblatge i la gemmació del virus.

## Objectius

- Fer un estudi de les funcions patogèniques que tenen les proteïnes del virus de l'èbola a nivell d'inhibició del sistema immunitari.
- Determinar quines proteïnes són la diana que s'està usant per desenvolupar una vacuna.

## Cicle Viral

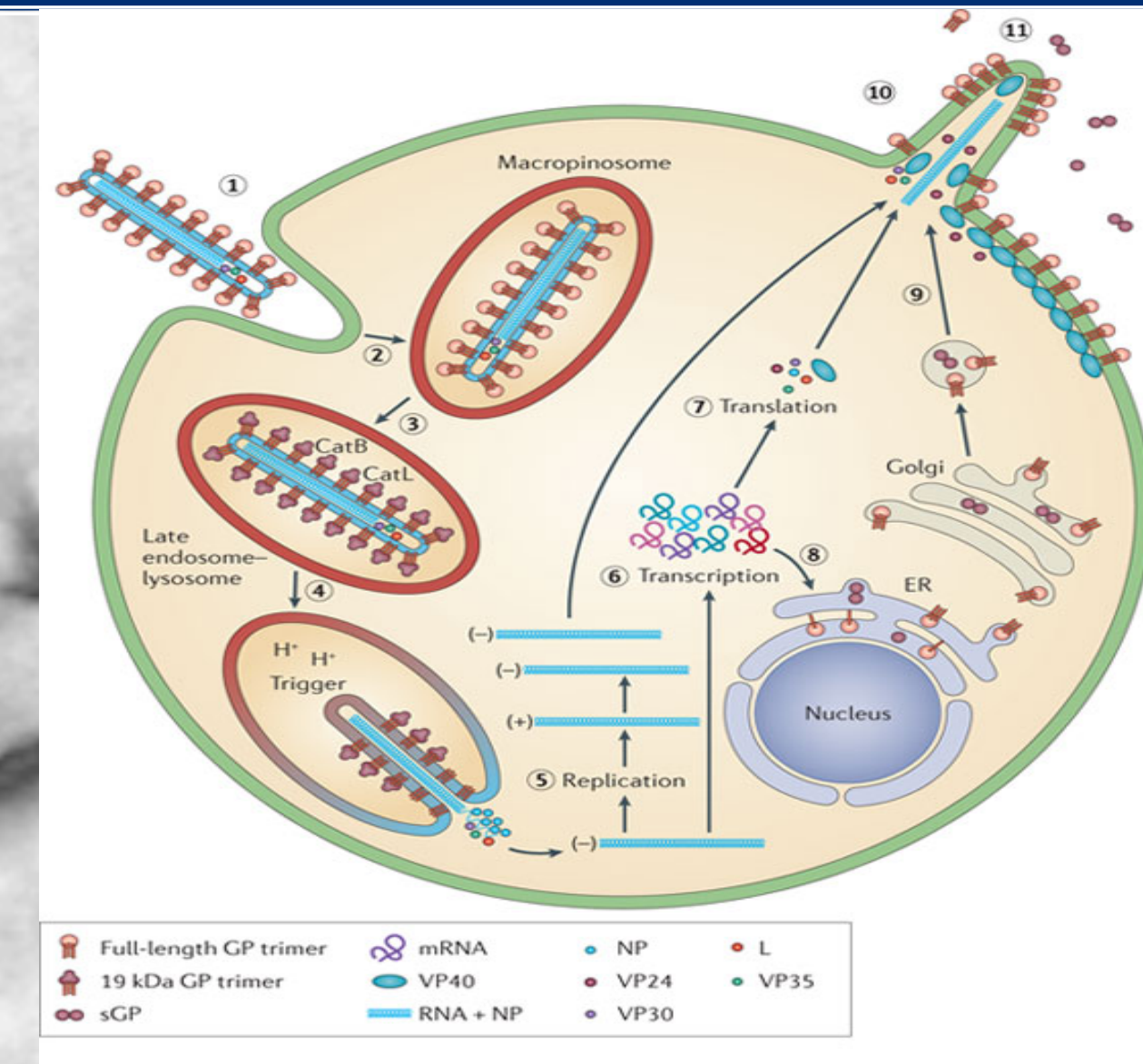


Figura 1. Esquema del cicle del virus (2).

## Bloqueig de la síntesi d'interferons

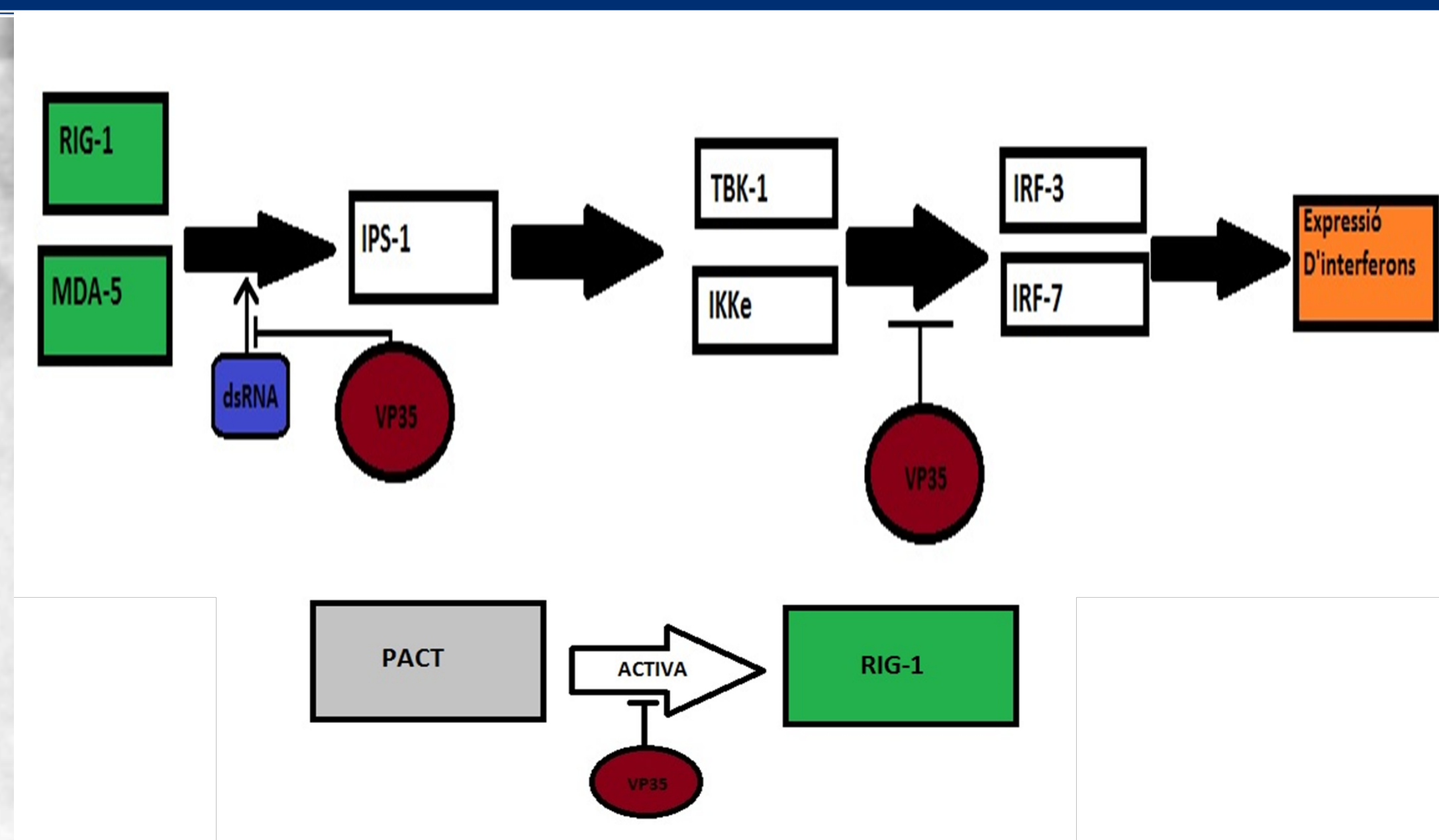


Figura 2. Inhibició de la producció d'interferons

Aquesta via s'activa per la detecció de dsRNA per RIG-1 o MDA-5. VP35 pot inhibir la via de varies maneres: (1) unint-se al dsRNA perquè no sigui detectat, (2) inhibint l'activació de RIG-1 per PACT (3) bloquejant la activació de IRF3 i IRF7 a través de la unió a les seves quinases o per l'augment de sumoïlació d'aquestes.

## Bloqueig de l'efecte dels interferons

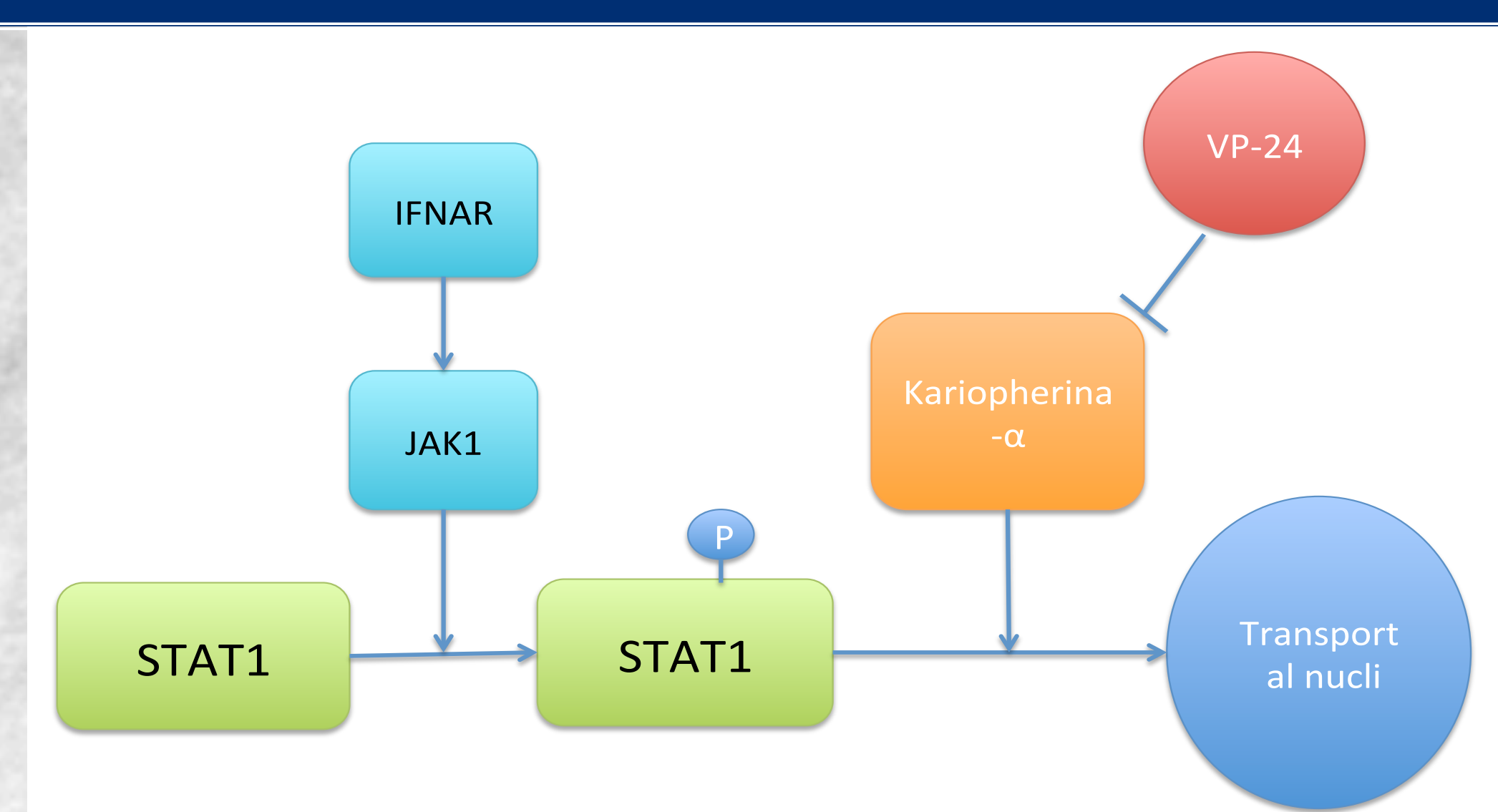


Figura 3. Esquema de la inhibició de STAT per VP24

IFNAR és el receptor dels interferons. Al arribar interferons a una cèl·lula, s'activa tota aquesta via que acaba amb STAT1 sent fosforilada cosa que farà que dimeritzi i entri al nucli on actuarà com a factor de transcripció. VP24 inhibeix la via evitant el transport de STAT1 al nucli.

## Bloqueig del sistema d'RNAi

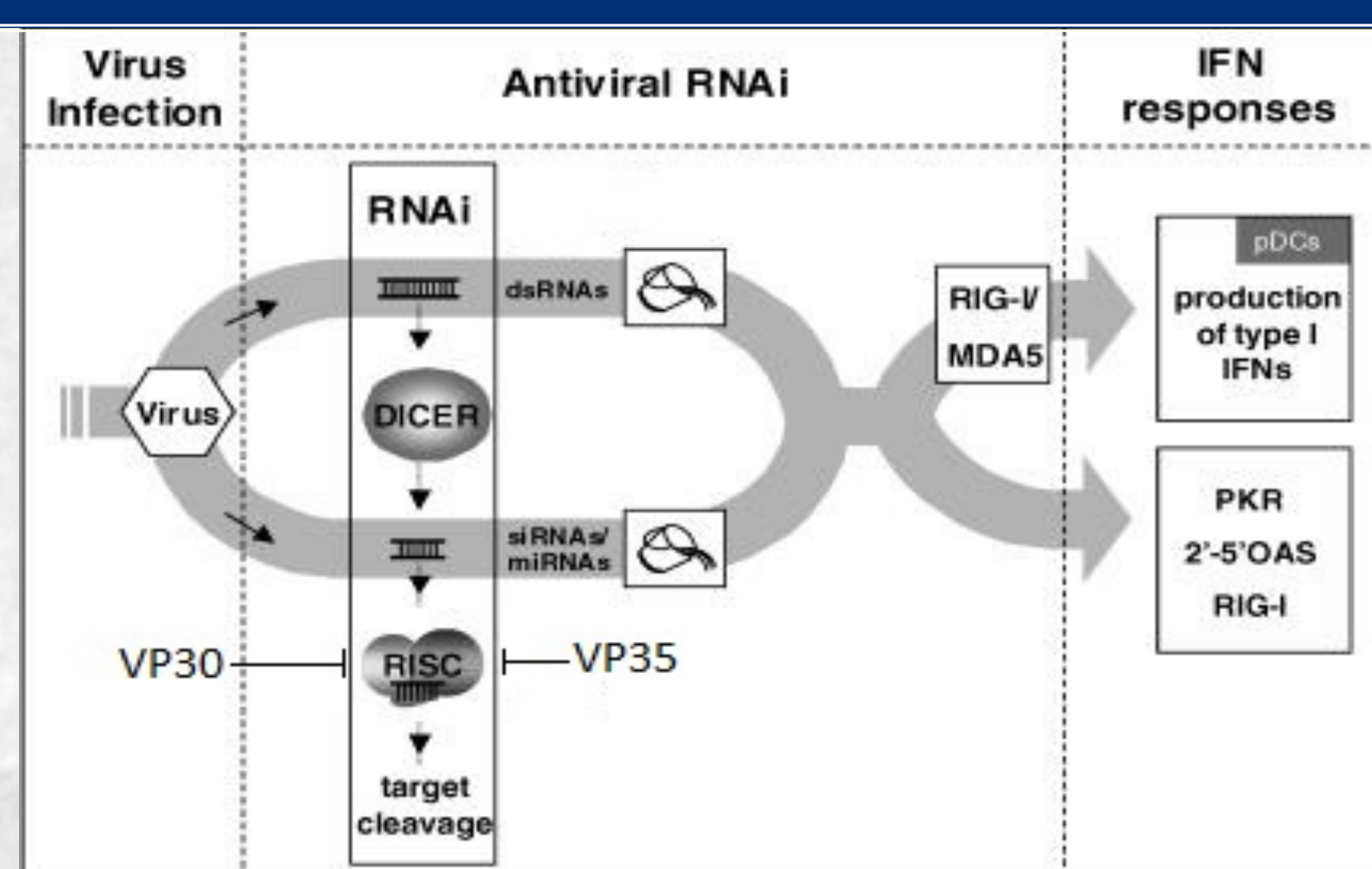


Figura 4. Inhibició del sistema d'RNAi.

El virus inhibeix el sistema d'RNAi a través de dues proteïnes diferents: VP30 i VP35 (1).

## Vacunes contra la malaltia

Actualment hi ha dues vacunes en fase III. Les dues usen com a antigen la proteïna GP però tenen una estructura diferent:

- La primera es tracta d'un vector adenoviral que té el gen de GP.
- La segona és un virus recombinant de l'estomatitis vesicular que conté GP.

## Inhibició del sistema immunitari adaptatiu

Gp per al estar la membrana i contenir un domini amb una alta glicosilació comporta un obstacle per el sistema immunitari.

La principal inhibició es dona per sGP, una forma de GP més curta i soluble. Al ser secretada a la sang de forma massiva fa que el sistema immunitari reconegui molt més els seus epítops propis i satura tots els anticossos contra epítops que tenen en comú sGP i GP.

## Antagonisme de la Tetherina

La tetherina es una proteïna de membrana que evita la sortida dels virions de la cèl·lula deixant-los units a la membrana. GP antagonitza la seva funció.

## Referències

1. Haasnoot J *et al.*. The Ebola Virus VP35 Protein Is a Suppressor of RNA Silencing, PLoS Pathog; 2007; 3(6):794-803P.
2. White JM *et al.*, A new player in the puzzle of *Filovirus* entry, Nat Rev Micro, 2012;10:317-22

## Conclusions

La patogènia del virus de l'èbola ve determinada per la seva gran capacitat d'inhibir el sistema immunitari. Això ho aconsegueix gràcies a inhibir les vies en diferents punts i utilitzant diferents proteïnes. És necessari més coneixement d'aquestes vies per tal de poder desenvolupar un futur tractament contra el virus . Pel que fa a la vacuna a finals de 2015 ja tindrem dues al mercat, encara així al tractar-se d'un virus d'RNA, els quals tenen una taxa de mutació elevada, és molt possible que el virus s'acabi adaptant a la vacuna.